



به نام خدا

معرفی و آشنایی با انواع طراحی ها در کار آزمای های بالینی

مرداد ۱۴۰۰
دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه
گروه آمار زیستی

مطالعات تجربی در برابر مطالعات مشاهده ای

- Experimental
 - Clinical Trials
 - Community Trials
 - Field Trials
- Observational
 - Cohort Studies
 - Case-Control Studies
 - Cross-sectional Studies
 - Ecologic Studies

طبقه بندی انواع کار آزمایی

- کار آزمایی بالینی (clinical trial):

بر روی بیماران انجام میشود.

- کار آزمایی میدانی (field trial) یا کار آزمایی پیشگیری:

به منظور جلوگیری از ایجاد یا گسترش یک بیماری یا پیامد سلامتی انجام میشود. (بر افراد سالم انجام می شود)

- کار آزمایی جامعه (community trial):

بر روی دو یا چند جامعه انجام می شود و واحد درمانی آن به جای فرد، "جامعه" است.

تعریف کار آزمایی بالینی

کار آزمایی بالینی مطالعه ای است **آینده نگر** که برای مقایسه اثرات و ارزش یک **مداخله** (یا مداخله ها) در برابر **شاهد** در نمونه های انسانی انجام می شود.

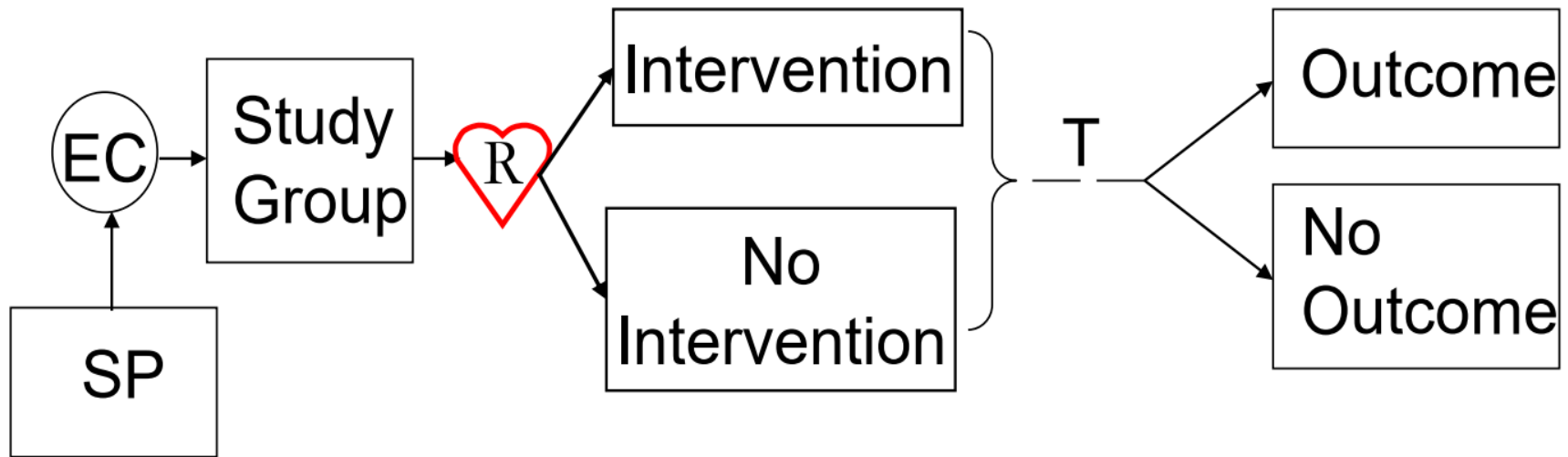
سابقہ تاریخی

- ◆ **1747 – Lind and Treatment of Scurvy**
- ◆ 1865 – Sutton-first use of placebo? When 20 patients received only mint water for rheumatic fever
- ◆ 1898 – Fibiger-alternate assignment of patients to treated and untreated control in a trial of serum for diphtheria
- ◆ **1926 – Fisher introduced concept of randomization**
- ◆ 1931 – Amekerson-first randomized (coin flip) clinical trial: gold for tuberculosis
- ◆ 1950 – Medical Research Council-first use of a placebo control in a double-blind manner (in antihistamine Rx for the common cold)
- ◆ **1954 – Field trial of salk poliomyelitis vaccine-** first large field trial (1,800,000 children) including a randomized double-blind placebo controlled component

هدف کار آزمایی بالینی

- ارزیابی کارایی (efficacy) و اثربخشی (effectiveness) یک مداخله یا داروی جدید
- کمک به روشن شدن نقش داروها یا مداخله های جدید در عملکرد بالینی

طرح کلی کار آزمایی بالینی



SP = Study Population
EC = Eligibility Criteria
R = Randomize intervention
T = Elapsed time

اجزاء کلیدی یک کار آزمایی بالینی

- انتخاب واحدهای مورد مطالعه
- تخصیص مداخله (allocation)
- ماسکه کردن (blinding)
- پیگیری و جمع آوری داده ها
- تجزیه و تحلیل آماری
- ملاحظات اخلاقی



انتخاب افراد مورد مطالعه

- تعیین جامعه در معرض خطر، یا جامعه هدف (target population)

— جامعه ای که انتظار می رود مداخله مورد نظر برای آنها منافی در پی داشته باشد.

• مثال: زنان باردار مبتلا به پرفشاری خون خفیف

- تعیین جامعه مورد مطالعه (study population)

— جامعه ای که نمونه های مطالعه از بین آنها انتخاب می شوند.

— مثال: مادران باردار مبتلا به پرفشاری خون خفیف مراجعه کننده به درمانگاه های شهری قزوین

- تعیین معیارهای انتخاب افراد (eligibility criteria)

— معیارهای ورود (inclusion criteria)

— معیارهای خروج (exclusion criteria)



انتخاب افراد مورد مطالعه:

❖ معیارهای ورود

- مثال: بیماران مراجعه کننده به درمانگاه های شهری که:
 - ۱- بیمار مبتلا به پرفشاری خون خفیف (براساس تعریف WHO) باشد.
 - ۲- سن فرد ۲۵ تا ۴۹ سال باشد.
 - ۳- بیمار ساکن قزوین باشد.

❖ معیارهای خروج

- مثال: بیماران فوق در صورت داشتن هر یک از خصوصیات زیر از مطالعه خارج می شوند:
 - ۱- بیمار مبتلا به پرفشاری خون ثانویه باشد.
 - ۲- بیمار سیگاری یا دیابتی یا چاق ($BMI \geq 30$) باشد.
 - ۳- بیمار دچار بیماری ایسکمیک قلب، نارسایی کلیه یا هر نوع بیماری باشد که در اثر عدم کنترل پرفشاری خون تشدید شود.



تخصیص مداخله

- مطالعات بدون کنترل – کارآزمایی بالینی نیستند
- گروه های مقایسه

– شاهد های تاریخی

- مقایسه تجربه جدید با سوابق قبلی
- معایب

- روش های متفاوت جمع آوری داده ها ایجاد تورش می کند
- تفاوت اثرات در زمان های مختلف ممکن است مربوط به مداخله نباشد

– شاهد های هم زمان غیر تصادفی

- یک گروه انتخاب می شوند تا به طور هم زمان با گروه مداخله مقایسه شوند ولی آنها شانس دریافت مداخله یا درمان مورد نظر را ندارند
- معایب

- ممکن است دو گروه مورد مقایسه اساساً با هم متفاوت باشند
- ممکن است از این روش غیر تصادفی تخصیص مداخله سوء استفاده شود

❖ تخصیص تصادفی – شاهد های واقعی



Randomization تخصیص تصادفی

- چرا تخصیص تصادفی؟
 - برای حذف سوگیری
 - اساس تجزیه و تحلیل آماری



تخصیص تصادفی و مخدوش کنندگی

- **مخدوش کنندگی:** ارتباط غیر علیتی مشاهده شده بین مواجهه و پاسخ به علت وجود یک متغیر سوم (مخدوش کننده) است.
- در کارآزمایی بالینی، مواجهه همان مداخله است.
- تخصیص تصادفی (براساس اصول احتمالات) ارتباط بین مداخله و مخدوش کننده بالقوه را حذف می کند.



ویژگی های مطلوب روش تخصیص تصادفی

۱- آسان بودن اجرا

۲- اختلاف کمتر در تعداد حجم نمونه گروه ها

۳- غیر قابل پیش بینی بودن تخصیص بعدی



انواع روش های تخصیص تصادفی

۱- تخصیص تصادفی ساده

Simple randomization

۲- تخصیص تصادفی به روش بلوک های متغیر

Balanced (permuted) block randomization

۳- تخصیص تصادفی با احتمال نامساوی

Biased coin



تخصیص تصادفی ساده

- در این روش از مدل های تصادفی سازی ساده ای مثل شیر یا خط، استفاده از جدول اعداد تصادفی و یا استفاده از روش های تصادفی سازی کامپیوتری استفاده کنیم.
- هر مراجعه کننده را مثلاً با انداختن سکه، شیر و خط کردن در گروه مداخله و یا کنترل قرار می دهیم.
- از مزایای این نوع تصادفی سازی آن است که نوع درمان تخصیص یافته در دو گروه کاملاً غیر قابل پیش بینی است و بر طبق تئوری احتمالات می توان تضمین نمود که در یک تعداد زیاد، حجم نمونه مطالعه در گروه مداخله و کنترل مانند هم خواهند بود.
- همچنین اجرای این روش بسیار ساده است.
- از معایب این روش این است که ممکن است حجم نمونه یک گروه بیش از دیگری باشد.

ویژگی های تخصیص تصادفی ساده

۱- به آسانی قابل اجرا است.

۲- اگر n کوچک باشد، ممکن است تعداد دو گروه نامتعادل شود.

۳- تخصیص بعدی به سادگی قابل پیش بینی نیست.

تخصیص تصادفی ساده

- کامپیوتر اعداد تصادفی بین ۰ و ۱ ایجاد می کند.
 - اگر عدد تصادفی کوچکتر از ۰/۵ باشد فرد به گروه T وارد می شود.
 - اگر عدد تصادفی بزرگتر از ۰/۵ باشد فرد به گروه C وارد می شود.
- مثال:

$n=12$

.28 .23 .61 .65 .52 .17 .34 .40 .75 .04 .31 .75

T T C C C T T T C T T C

تخصیص تصادفی به روش بلوک های متغیر

- روش بلوک کردن تصادفی چهارتایی

- اگر دو روش درمانی داشته باشیم، برای بلوک های ۴ تایی شش حالت مختلف وجود خواهد داشت: (۶کارت به شکل زیر تهیه میکنیم)

- | | | |
|---------|---------|---------|
| 1. TTCC | 2. TCTC | 3. TCCT |
| 4. CCTT | 5. CTCT | 6. CTTC |

- مثال: اگر ۲۰ نمونه بخواهیم ۵ بار از کارت های بالا با جایگزینی میکنیم.

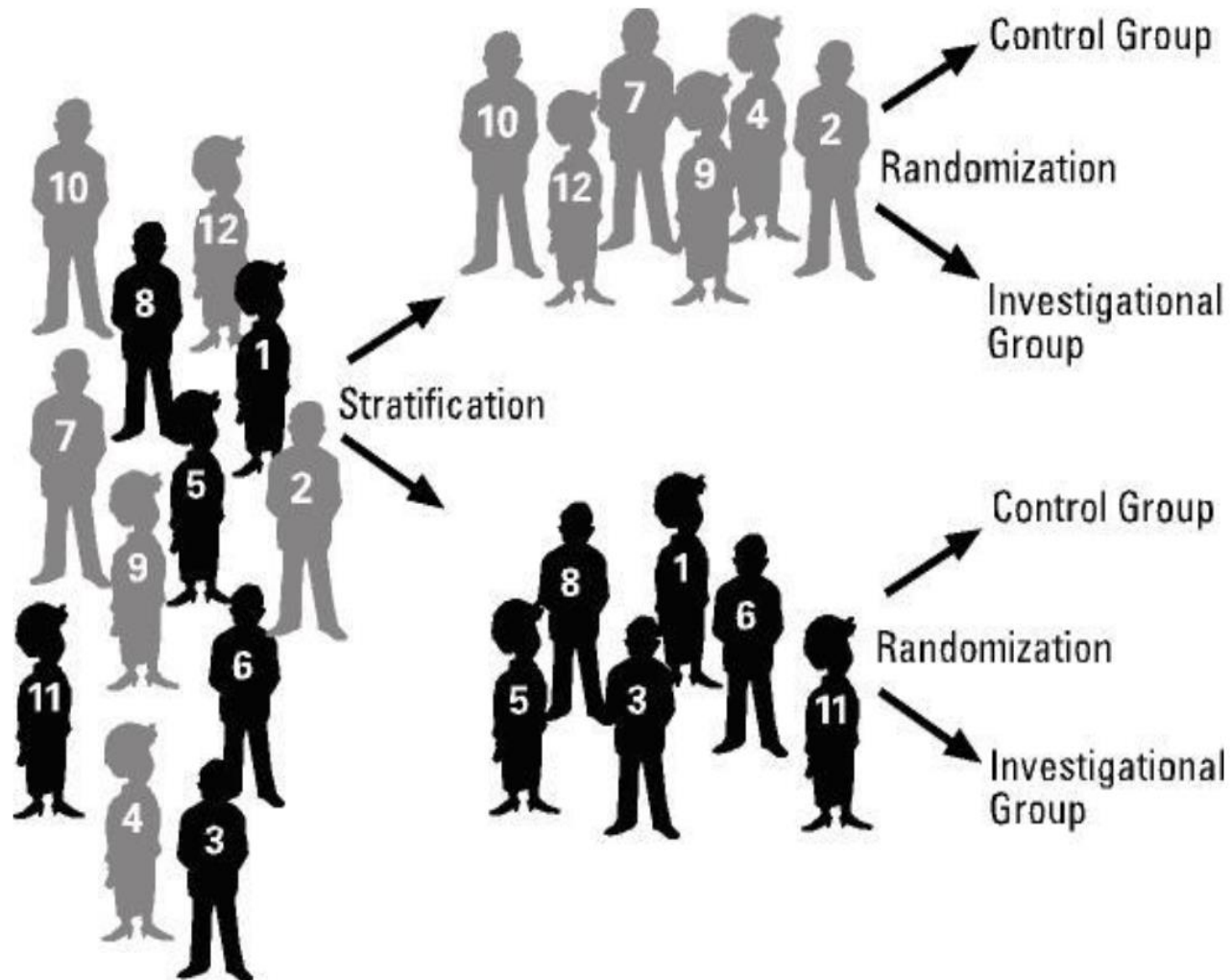
- Example:

TTCC CTCT TCCT.....

ویژگی های تخصیص تصادفی به روش بلوک های متغیر

- ۱- به آسانی قابل اجرا است.
- ۲- تعادل در تعداد گروه ها تضمین می شود.
- ۳- تخصیص بعدی ممکن است قابل پیش بینی باشد.
- راه حل: استفاده تصادفی از بلوک هایی با اندازه های مختلف

Stratification



ماسکه (کور) کردن blinding

- عدم اطلاع افراد از اینکه هر یک نمونه ها در کدام گروه از نظر نوع مداخله (مداخله جدید یا شاهد) قرار دارند. (در مورد روشهای جراحی امکان پذیر نیست)

- سطوح ماسکه (کور) کردن

- بیماران

- پژوهشگران (جمع آوری کننده داده ها)

- تحلیلگر آماری

دارونما placebo

- دارونما ماده ای خنثی (بدون عارضه و بدون خاصیت درمانی) است که از لحاظ ظاهر از درمان اصلی قابل افتراق نیست و به صورت تصادفی به گروه شاهد شرکت کننده در مطالعه اختصاص می یابد.
- اگر بیماری (پیامد) مورد نظر روش درمانی موثر شناخته شده ای داشته باشد، استفاده از دارونما اخلاقی نیست.

مهمترین انواع کار آزمایی‌های شاهد دار تصادفی

- طراحی موازی

Parallel Design

- طراحی متقاطع

Design Cross-over

- طراحی فاکتوریل

Design Factorial

- کار آزمایی مگا

Mega Design

- کار آزمایی متوالی

Sequential Design

- کار آزمایی با اندازه ثابت

Fixed size Design

- کار آزمایی باز Open Trial

- Withdrawal Study

- Run-In Design

- کار آزمایی یک سوکور

Single Blind Trial

- کار آزمایی دوسوکور

Double

Blind Trial

- کار آزمایی سه سوکور

Triple Blind Trial

- کار آزمایی چهار سوکور

Quartet Blind Trial

- کار آزمایی با طراحی زلن

Zelen's Design

- کار آزمایی با طرح ونبرگ

Venbergs Design

DESIGN

- ✘ The choice of design depends on the goal of the trial
- ✘ Choice also depends on the population, knowledge of the intervention
- ✘ Proper design is critical, analysis cannot rescue improper design

طراحی موازی: PARALLEL DESIGN

✕ اکثر کارآزمایی‌های بالینی تصادفی طراحی موازی دارند. در این مطالعات هر گروه از شرکت‌کنندگان در معرض یکی از مداخلات مطالعه قرار می‌گیرند.

طراحی متقاطع: CROSS-OVER DESIGN

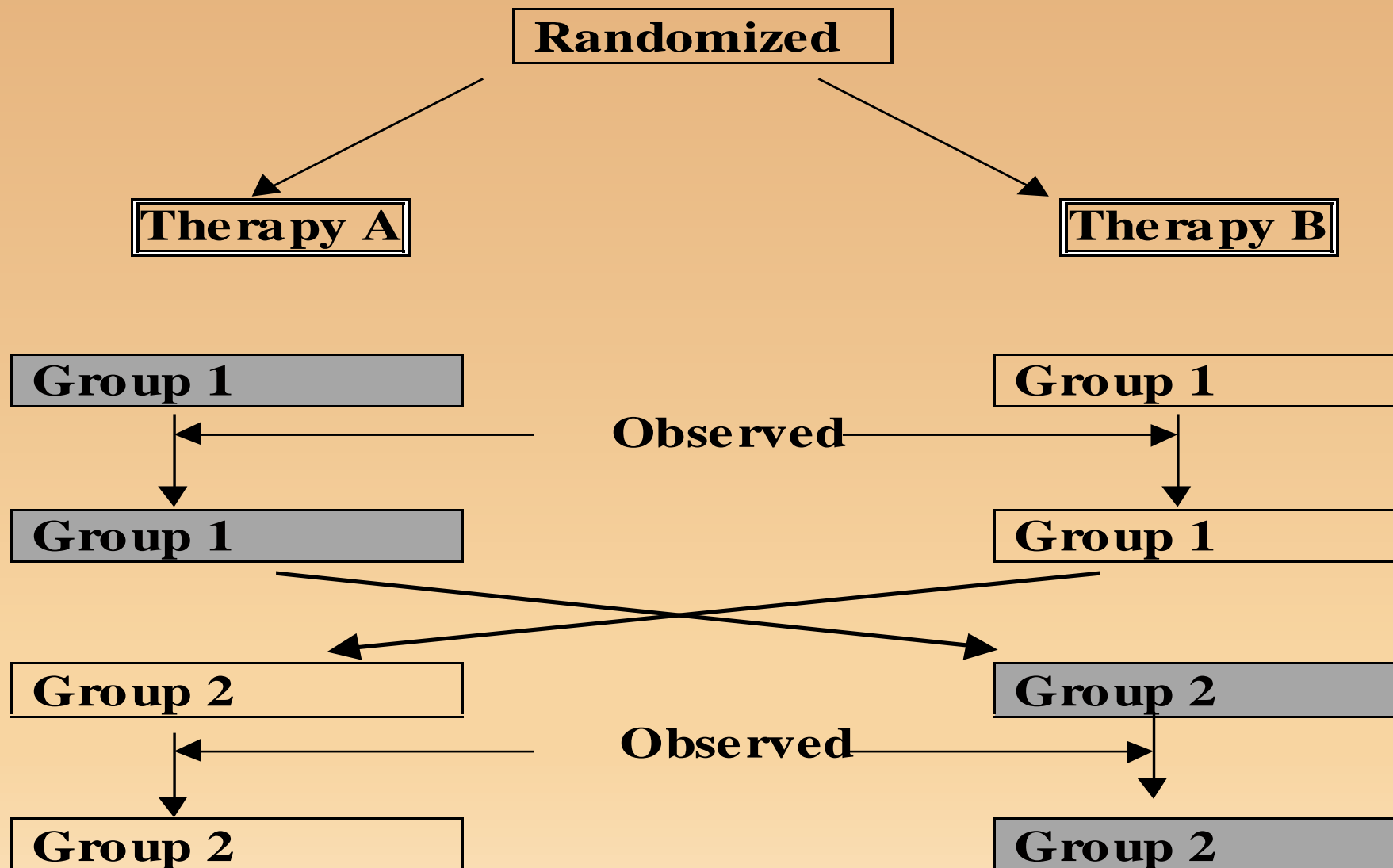
✗ یک RCT زمانی طراحی متقاطع دارد که هر یک از شرکت کنندگان کلیه مداخلات مطالعه را در دوره‌های متوالی دریافت کنند. اینکه کدام شرکت کننده، کدام یک از مداخلات را دریافت کند بطور تصادفی معین می‌شود. در طراحی متقاطع هر یک از شرکت کنندگان خود شاهد خود می‌باشند (شاهد و مورد یکی است).

ویژگی‌های طراحی متقاطع:

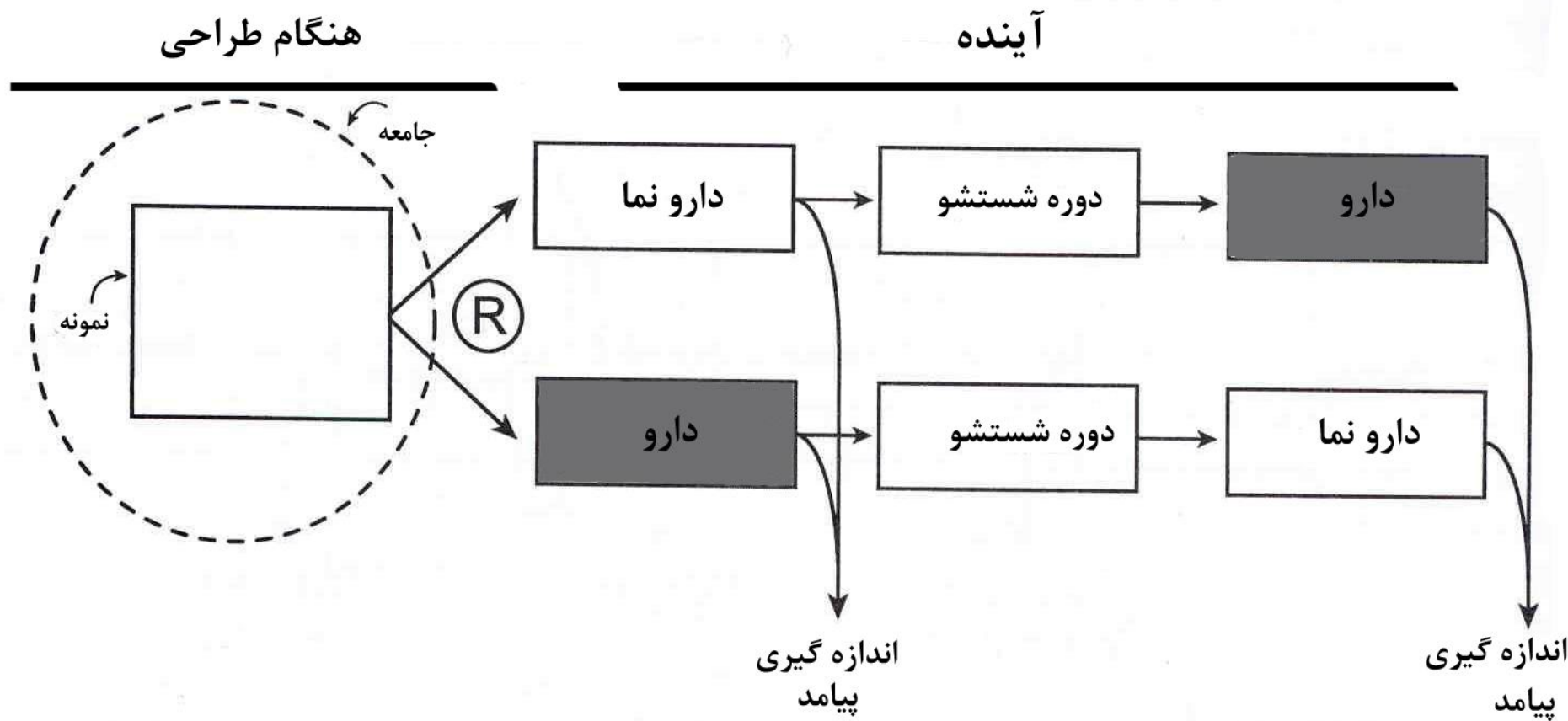
- ✗ -مداخلات باید در بیماری‌های مزمن و غیرقابل درمان (سریع) استفاده شود.
- ✗ -اثرات یک مداخله باید شروع سریع و دوره کوتاه داشته باشد.
- ✗ -وضعیت بیماری باید ثابت باشد.

CROSSOVER DESIGN (PLANNED & UNPLANNED CROSSOVER TRIAL)

A: DESIGN OF A PLANNED CROSSOVER TRIAL



طراحی متقاطع: CROSS-OVER DESIGN



B: DESIGN OF A UNPLANNED CROSSOVER TRIAL

Randomized

Surgical Care

Medical Care

**Refuse
Surgery**

**Require
Surgery**

Surgery

No Surgery

CROSS-OVER DESIGN: طراحی متقاطع

× Advantage

- + Each patient their own control
- + Smaller sample size

× Disadvantage

- + Not useful for acute disease
- + Disease must be stable
- + Assumes no period carry over
- + If carryover, have a study half sized
(Period I A vs. Period I B)

طراحی فاکتوریل: FACTORIAL DESIGN

✕ یک RCT با طراحی فاکتوریل به ارزشیابی مجزا و همچنین ترکیبی از دو یا چند مداخله تجربی و در مقابل شاهد می‌پردازد. این طراحی امکان مقایسه مداخلات تجربی با شاهد، با یکدیگر و تداخل احتمالی آنها را ارائه می‌دهد.

Fractional Design

Treatment B

Treatment A

+

-

+

Both (A) and (B)

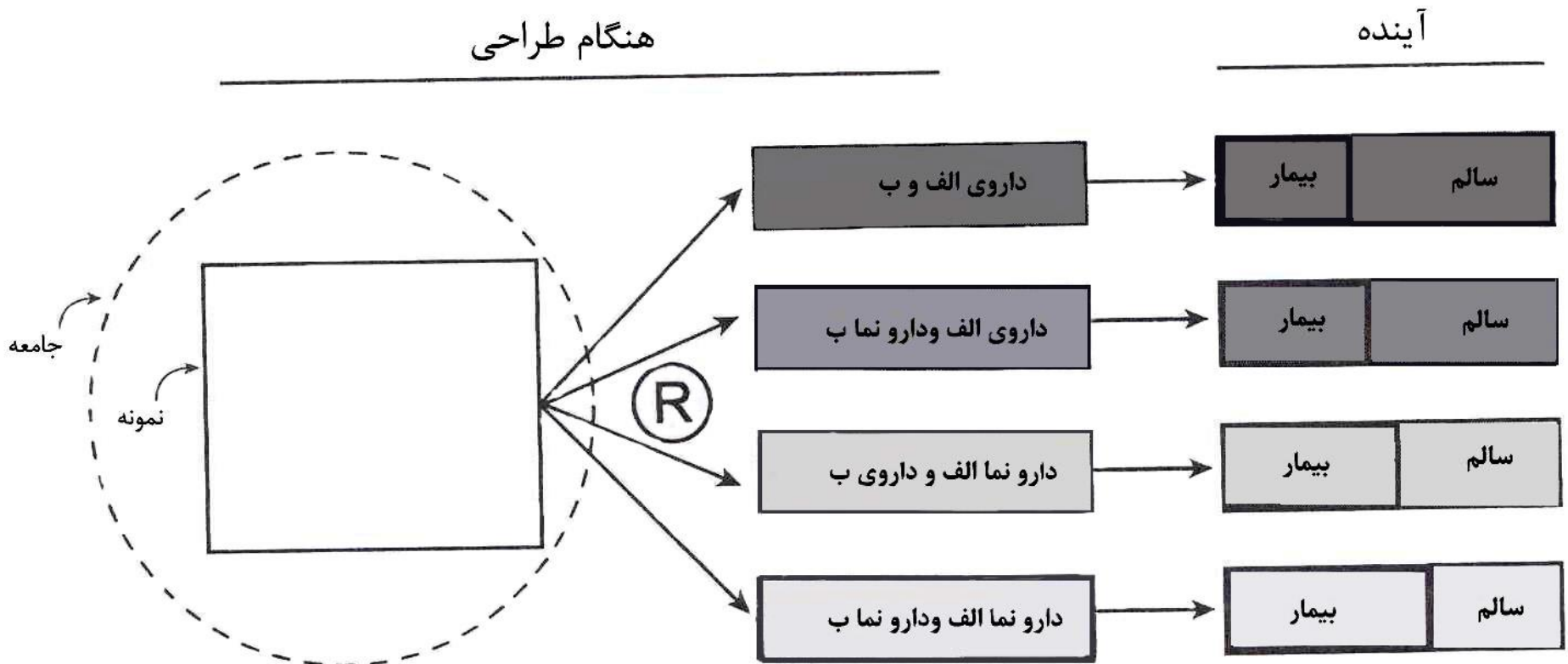
(A) only

-

(B) only

Neither (A) nor (B)

طراحی فاکتوریل: FACTORIAL DESIGN



FACTORIAL DESIGN

✗ Advantages

- + Two studies for one
- + Discover interactions

✗ Disadvantages

- + Test of main effect assumes no interaction
- + Often inadequate power to test for interaction
- + Compliance

کار آزمایی مگا: MEGA DESIGN

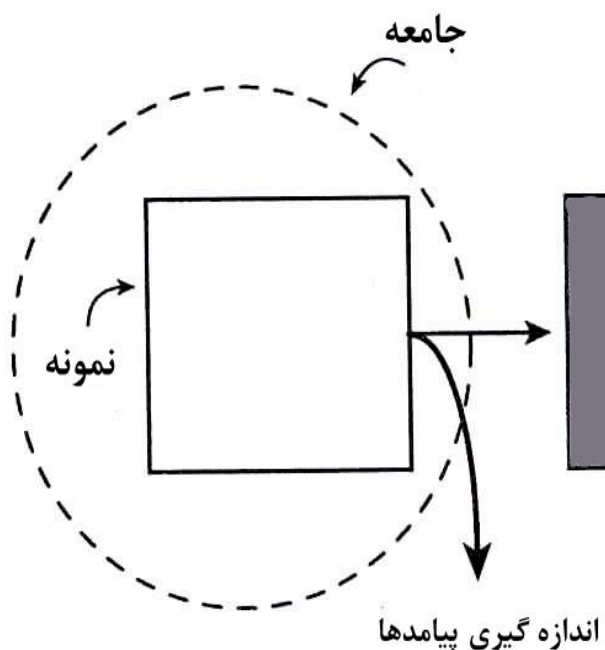
✕ در این کار آزمایی، مطالعه با شرکت هزاران بیمار و جمع آوری اطلاعات محدود شده انجام می شود. این نوع کار آزمایی نیاز به شرکت کنندگان زیاد (گاه صدها نفر) از چندین مرکز یا چند کشور مختلف دارد.

کار آزمایی متوالی: SEQUENTIAL DESIGN

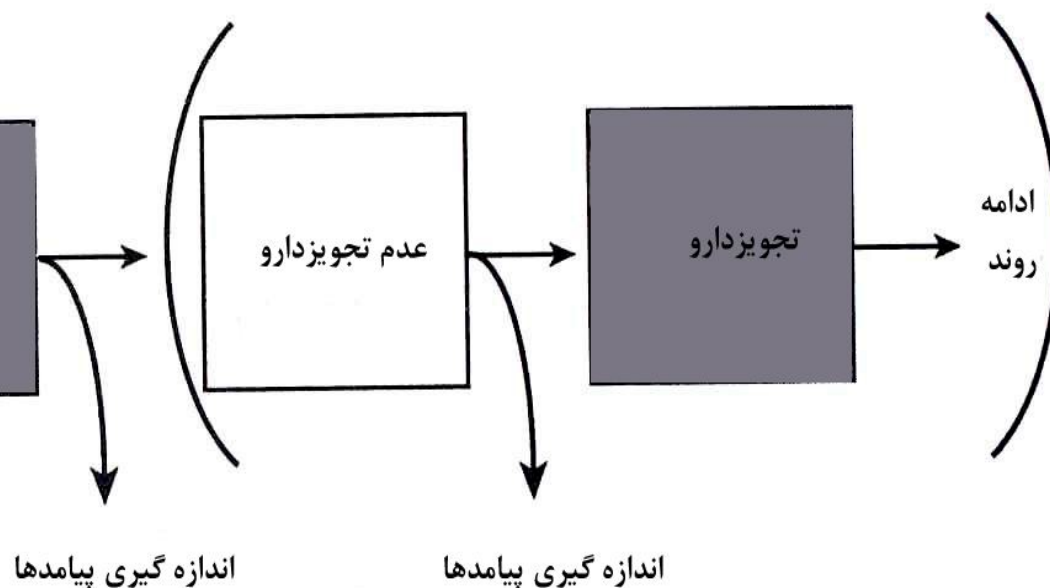
✕ مطالعه‌ای است با طراحی موازی که در آن شرکت کنندگان از قبل توسط بررسی کنندگان مشخص نمی‌شوند. در عوض بررسی کنندگان به نمونه‌گیری شرکت کنندگان ادامه می‌دهند تا هودمندی یکی از مداخلات مشاهده شد یا متقاعد شوند که اختلاف مرهمی در مداخلات وجود ندارد.

کار آزمایی متوالی: SEQUENTIAL DESIGN

هنگام طراحی



آینده



SEQUENTIAL DESIGN

- ✗ Continue to randomize subjects until H_0 is either rejected or “accepted”
- ✗ A large statistical literature for classical sequential designs
- ✗ Developed for industrial setting
- ✗ Assumptions
 - + Acute Response
 - + Paired Subjects
 - + Continuous Testing
- ✗ Not widely used

کار آزمایی با اندازه ثابت: FIXED SIZE DESIGN

✕ در این کار آزمایی بررسی کنندگان بطور استنباطی تعداد شرکت کنندگان را مشخص می کنند. این تعداد بطور اختیاری یا با استفاده از روشهای آماری تعیین می شود. گاه این اندازه معادل ۳۰ نمونه در هر گروه می باشد.

کار آزمایی باز: OPEN TRIAL

✕ کار آزمایی تصادفی شده‌ای است که در آن کلیه افراد درگیر در کار آزمایی از مداخله‌ای که هر یک از شرکت کنندگان دریافت می‌کنند آگاهند. اکثر کار آزمایی‌های مربوط به مداخلات جراحی از این نوع هستند

طراحی زلن ZELEN'S DESIGN :/ RANDOMIZED CONSENT DESIGN

در این کارآزمایی افراد واجد شرایط قبل از اعلام رضایت شرکت در مطالعه برای دریافت درمان استاندارد یا مداخله تجربی، بطور تصادفی تخصیص داده می‌شوند. گروهی که جهت درمان استاندارد انتخاب می‌شوند، به آنها گفته نمی‌شود که در مطالعه (کارآزمایی) شرکت دارند. حال آنکه به گروه منتخب جهت مداخله گفته می‌شود که در مطالعه شرکت دارند.

اگر شرکت در مطالعه را رد کردند مداخله استاندارد را دریافت می‌کنند (در این طرح همه بیماران واجد شرایط در مطالعه در کارآزمایی شرکت داده می‌شوند اما ممکن است نسبت بالایی از شرکت کنندگان درمان استاندارد و گروه کوچکی درمان مداخله را دریافت کنند).

✗ Advantages

- + Easier Recruitment

✗ Disadvantages

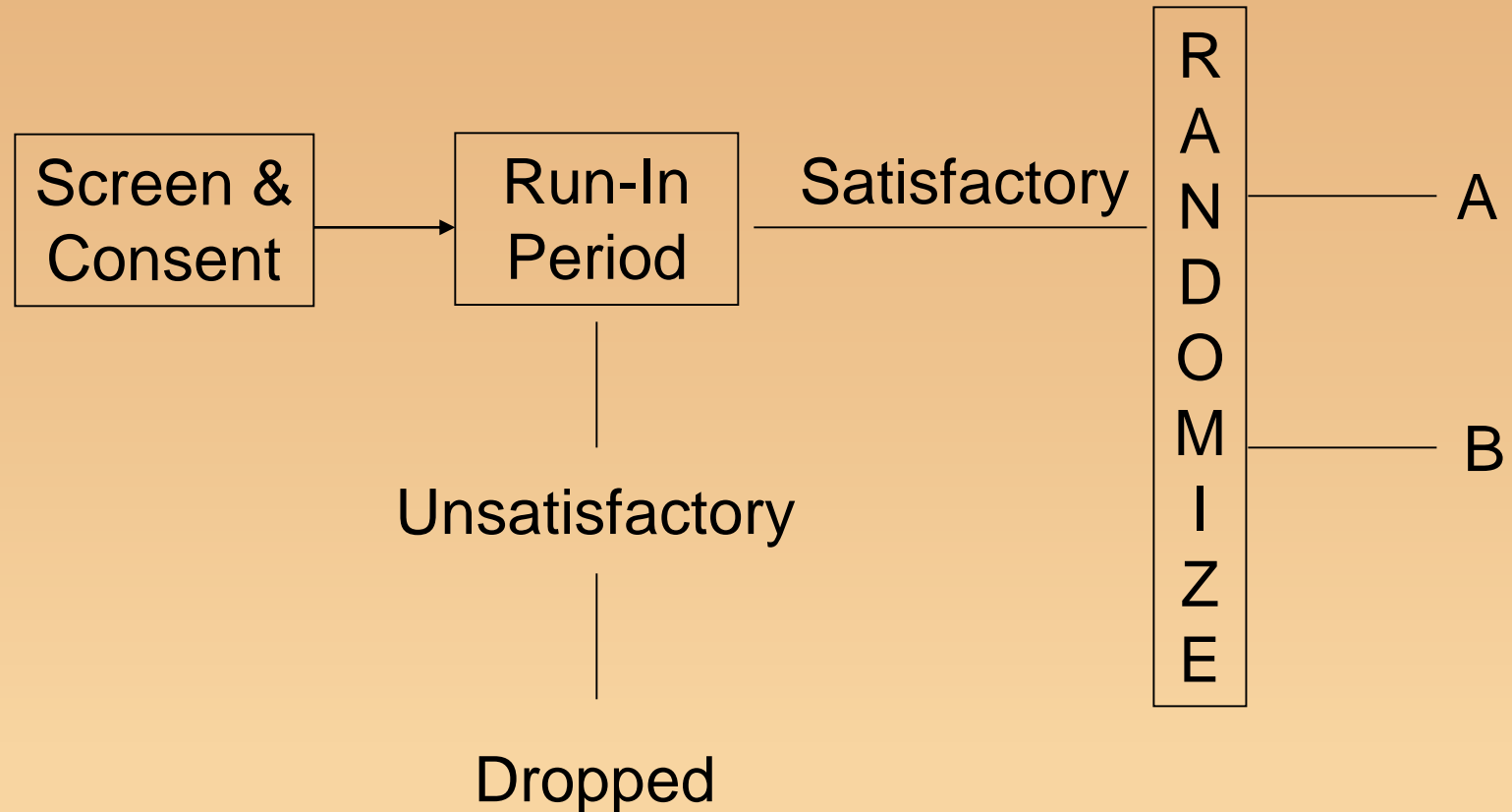
- + Need Low Refusal Rate
- + Control Must Be Standard
- + Unblinded
- + Ethical?

✗ Refusal Rate → Dilution → Increase Sample Size

طرحی ونبرگ: VENBERG'S DESIGN

در این کار آزمایی افراد واجد شرایط به طور تصادفی به دو گروه تمایل (Preference) و RCT تخصیص داده می شوند. به افراد گروه تمایل فرصت انتخاب مداخله ای که دریافت می کنند داده می شود. حال آنکه افراد گروه RCT بطور تصادفی جهت دریافت هر یک از مداخلات مطالعه بدون در نظر گرفتن علائق آنها تخصیص داده می شوند. در پایان مطالعه پیامدهای مربوط به هر یک از مداخلات در هر یک از گروهها مقایسه شده و جهت تخمین تاثیر تمایل شرکت کنندگان در پیامدها مورد استفاده قرار می گیرند.

Run-In Design



Note: It is assumed that all patient entering the run-in period are eligible and have given consent

WITHDRAWAL STUDY



✗ H_0 : How long should TRT A continue?

✗ Advantage

- + Easy Access to Subjects
- + Show continued treatment Beneficial

✗ Disadvantage

- + Selected Population
- + Different Disease Stage

PHASES OF CLINICAL TRIALS

- ✗ Phase Zero trials- Pre-human animal and laboratory testing
- ✗ Phase I trials
- ✗ Phase II trials
- ✗ Phase III trials
- ✗ Phase IV trials
 - + Meta-analysis—phase 4
 - + Retrospective cohort studies—phase 4
 - + Case-control studies—phase 4

PHASE 0 - PRECLINICAL

- ✗ Pre-clinical (*in vitro*) animal studies
- ✗ Looking for dose-response

Phase 0 trials serves as a good tool for clinical researchers in testing the safety and efficacy of drugs **at micro level** before the onset of phase I trial.

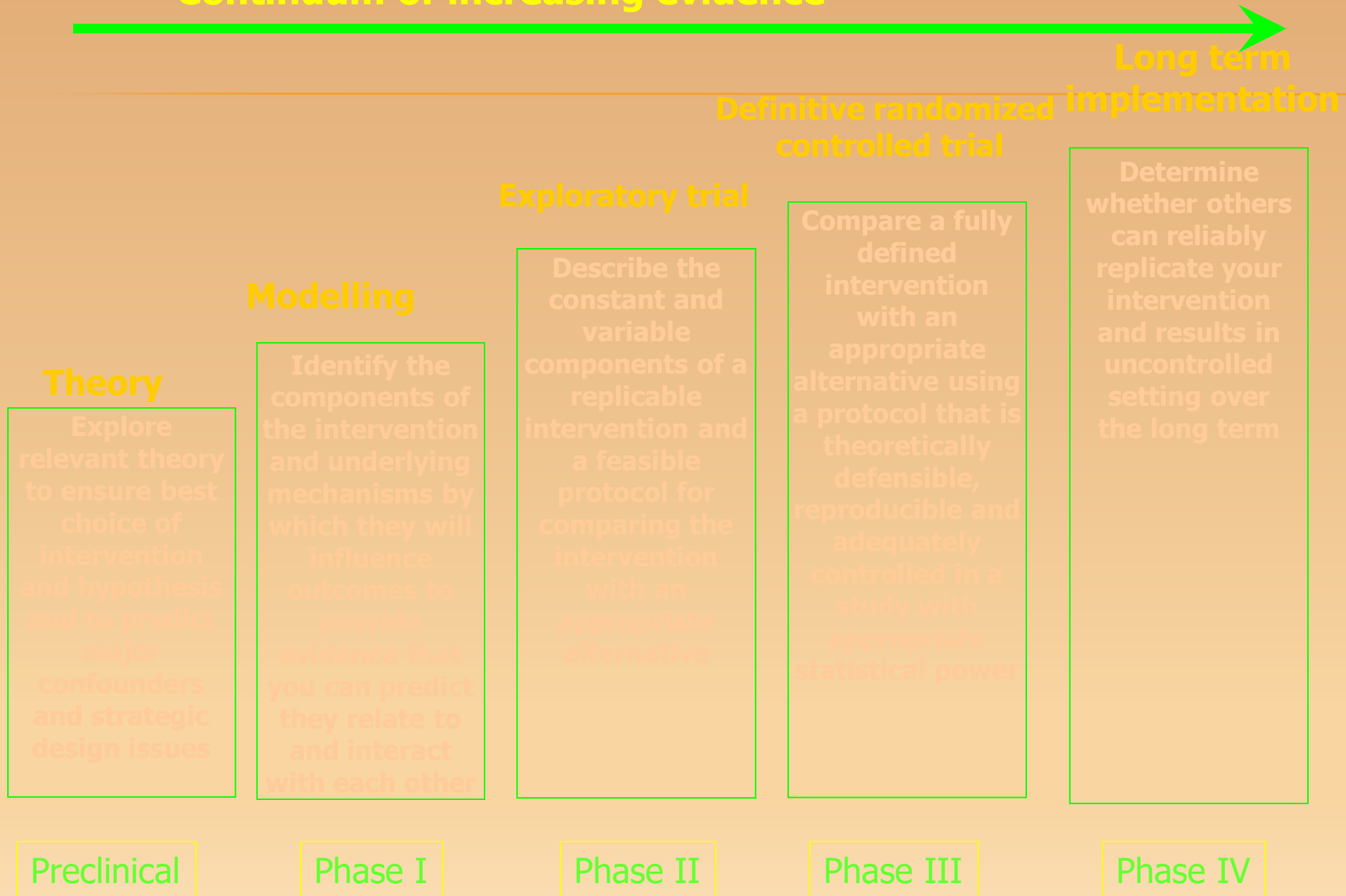
By design, phase 0 trials threaten lower risks to human subject than traditional phase I trials. As such, fewer preclinical supporting data are required prior to conducting a phase 0 trial.

The initial agent dose depends in part on the stated trial objectives, but should **not be greater than 1/50th** of the no-observed-adverse-effect level (NOAEL) estimated from **animal** toxicology testing.

LIMITATIONS OF PRE-HUMAN ANIMAL AND LABORATORY TESTING

- ✗ High dose effects may not correlate with effects on humans
- ✗ Species differences may result in missing effects that later appear in human testing or after widespread clinical use

Continuum of increasing evidence



PHASE I TRIALS (FIRST IN HUMAN PHASE)

- First time testing on human
- In a small group of 20-80 cases
- Patients usually failed other alternatives
- Sometimes called dose-finding or dose-escalation studies
- Seeking maximum tolerated dose (MTD)

The earliest types of studies that are carried out in humans. They are typically done using small numbers of **healthy subjects** and are to investigate pharmacodynamics, pharmacokinetics and toxicity.

Purpose is:

- ✗ To assess tolerability
- ✗ To evaluate the safety
- ✗ To determine a safe dosage range
- ✗ Rectify side effects

PHASE I TRIAL DESIGN

More recently this phase is divided to two separated stages as:

- ✖ Phase Ia

Include the first dose in human with short term **single dose** studies to confirm safety before beginning a larger trial. The studies on average comprised of 6 cohorts with about 7 subjects per cohort.

- ✖ Phase Ib

The studies are more comprehensive **repeated dose** studies with the same goal being safety, tolerability and effective

LIMITATIONS OF PHASE I

- ✗ Small numbers mean many adverse events may be missed
- ✗ When includes patients not representative of those on whom the drug will be used, may not help predict adverse events

MINI-STUDY EXAMPLE 1

- ✗ A new drug completed phase 1 trials without evidence of important adverse events using healthy volunteers who reflect the age and ethnic distribution of outpatients in a major metropolitan area.
- ✗ When subsequently more widely used, it was found that patients on antidepressants had reduced effectiveness of their medication, that Vietnamese often had dangerously high blood levels, and that those on drugs for Alzheimer often reacted with rapid deterioration of their condition.

MINI-STUDY EXAMPLE 2

- ✗ A phase 1 trial of a new drug was conducted on 30 healthy, non-pregnant adults who were administered the drug at three different doses over a 1-week period. The investigation monitored the absorption, metabolism, and excretion of the drug, as well as monitoring drug-sensitive organs and clinically observed adverse events. This phase 1 study did not find any clinically important adverse events and did not detect any damage to drug-sensitive organs. When the drug was used for longer periods in later studies, it was found that its effects on the kidneys were frequent and severe enough to preclude its approval for clinical use.

PHASE I TRIALS- EXAMPLE

Objective

To determine the maximum tolerated dose of a new therapy for advanced colorectal cancer

Outcome measure (endpoint)

The number of patients who suffer a dose-limiting toxicity

PHASE II TRIALS

Carried out in patients, usually to find the best dose of drug and to investigate safety.

- Tested in larger group of people. About 100 people
- Estimate of drug activity
- Decide if drug warrants further testing (Phase III)
- Estimate of serious toxicities
- There are various types from single-arm (one or two stage design) to randomized studies with several new interventions

Purpose is:

- ✗ To further evaluate
 - + Safety
 - + Effectiveness
- ❑ Screen for therapeutic activity
- ❑ If drug passes screen, test further

LIMITATIONS OF PHASE II

- ✗ Primary intent is assessment of efficacy.
- ✗ Small numbers and less than comprehensive assessment of harms often limit ability to draw conclusion about potential harms

PHASE II TRIALS- EXAMPLE

Objective

- ✗ To investigate Drug A in patients with Parkinson's disease.

Outcome measure (endpoint)

- ✗ The proportion of patents in whom the disorder progresses after 1 year.

Objective

- ✗ To examine the effect of therapy B for lung cancer

Outcome measure (endpoint)

- ✗ The proportion of patients who have a partial or complete outcome tumor response at the end of treatment

PHASE III TRIALS

Generally major trials aimed at conclusively demonstrating efficacy. They are sometimes called confirmatory trials and, in the context of pharmaceuticals, typically are the studies on which registration of a new product will be based.

- Still large group 1000-3000 people are tested
- Various designs
 - + No control
 - + Historical control
 - + Concurrent
 - + Randomized

Purpose:

- + To confirm its effectiveness
- + Monitor side effects
- + Compare to commonly used treatments
- + To gather information regarding safe use

COMMONLY USED PHASE III DESIGNS

- × Parallel
- × Withdrawal
- × Group/Cluster
- × Randomized Consent
- × Cross Over
- × Factorial
- × Large Simple
- × Equivalence/Non-inferiority
- × Sequential

LIMITATIONS OF PHASE III

- ✘ Uniform characteristics of the participants may result in study and control groups with only one disease who are taking only one medication.
- ✘ Randomized controlled trials often too small, too short, and too simple to detect rare but serious adverse events.
- ✘ Randomized controlled trials often focus on one particular group of individuals, who are expected to be particularly responsive to the treatment.
- ✘ Randomized controlled trials often include individuals who have only one disease, are not on a spectrum of other treatments, and may not include especially vulnerable groups such as children, pregnant women, etc.
- ✘ Randomized controlled trials are designed to be conducted only as long as needed to establish efficacy.
- ✘ Randomized controlled trials are designed to establish efficacy for one particular indication.

MINI-STUDY EXAMPLE

- ✖ A randomized controlled trial of a new medication for treatment of Type 2 diabetes was used on newly diagnosed Type 2 diabetics without other diseases and who were not taking other medication. The treatment was very successful and no severe adverse events were found.
- ✖ When approved and used in practice, the treatment was quickly found to worsen kidney function among those being treated for hypertension with several anti-hypertensive medications.

PHASE III TRIALS-EXAMPLE

Objective

To evaluate the effectiveness of a Flu vaccine in the elderly

Outcome measure (endpoint)

The proportion of people who develop flu within 6 months
(incidence)

Objective

To determine the effectiveness of Statin therapy in people
without a history of heart disease

Outcome measure (endpoint)

Mean serum cholesterol level 12 months later

CLINICAL TRIAL PHASES

	Phase I	Phase II	Phase III
Question	Is the treatment safe?	Does the treatment work?	What are the long term results in lots of people?
Risk	Riskiest- First trial in Human. Use to determine doses	Moderate risk. Some safety information about the drug is known.	Lowest risk More information about safety and effectiveness is known
Length	Short-term. A few weeks to a few months	Medium Length. Usually about a year.	Longest May last for two to three years
NO. of Participants	Few participants	About one hundred participants	At least several hundred participants.

SUMMARY OF PHASES I-III

	# Subs.	Length	Purpose	% Drugs Successfully Tested
Phase I	20 – 100	Several months	Mainly Safety	70%
Phase II	Up to several 100	Several months- 2 yrs.	Short term safety; mainly effectiveness	33%
Phase III	100s – several 1000	1-4 yrs.	Safety, dosage & effectiveness	25-30%

PHASE IV TRIALS

Studies carried out after registration of a product. They are often for marketing purposes as well as to gain broader experience with using the new product.

- ✕ Post marketing studies
- ✕ Long term post Phase III follow-up
- ✕ To know about
 - + Drug risks
 - + Benefits
 - + Optimal use

UNDERSTANDING THE POST MARKET PROCESS OF EVALUATING HARMS

- ✗ The drug may be advertised and marketed for a particular indication, the one for which it was studied and approved.
- ✗ Once the drug is approved, it may be used by prescribing clinicians for any patient. That is, the prescribing clinician has the authority to use the treatment for indications not specifically approved by the FDA.

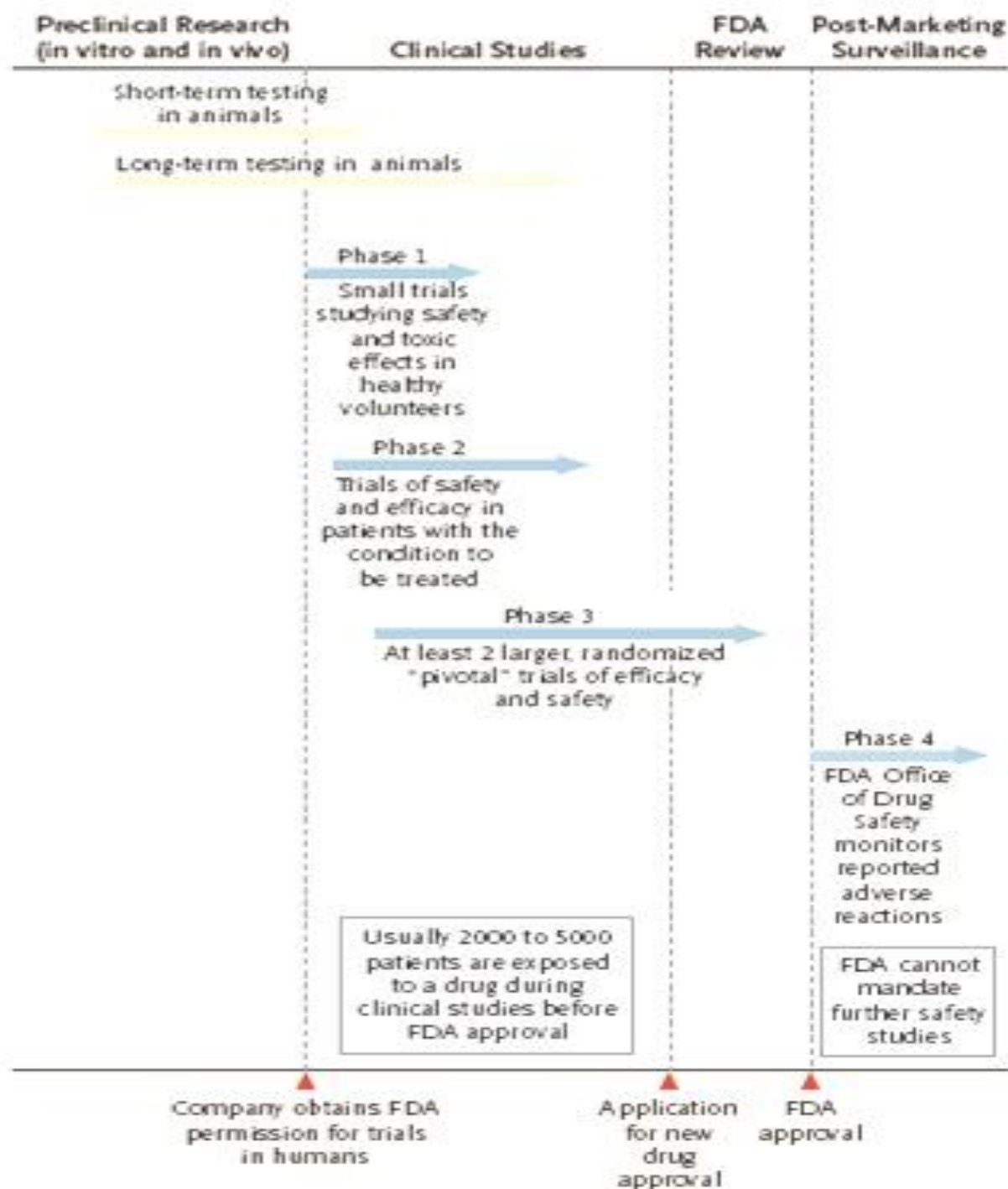
Use of treatments for indications not approved by the FDA is called off-label prescribing.

MINI-STUDY EXAMPLE

- ✗ A new β -blocker was first approved and marketed for treatment of angina. Clinicians observed that it also reduced blood pressure in many patients and began to use it off-label as a treatment for hypertension. The β -blocker was subsequently studied and approved by the FDA for treatment of hypertension. Clinicians continued to use it for off-label indications including migraine head-aches and tremors well before the FDA approved it for these indications.

LIMITATIONS OF PHASE IV

- ✘ Unplanned reporting system results may not detect adverse events especially if they are not dramatic, do not occur soon after the intervention, require special testing to detect their presence, are clinically unexpected, and/or are similar to the effects of the disease being treated.



PHASES OF CLINICAL TRIALS

Phase 0 - Preclinical

- Preclinical animal studies
- Looking for dose-response

Phase I

- Seeking maximum tolerated dose (MTD)
- Patients usually failed other alternatives

Phase II

- Estimate of drug activity
- Decide if drug warrants further testing (Phase III)
- Estimate of serious toxicities

PHASES OF CLINICAL TRIALS

Phase III

- Provide effectiveness of drug or therapy
- Various designs
 - No control
 - Historical control
 - Concurrent
 - Randomized
- Testing for treatment effect

Phase IV

- Long term post Phase III follow-up
- Concern for safety

PHASE V

- ✦ Phase V is a growing term used in the literature of **translational research** to refer to comparative effectiveness research and community-based research; it is used to signify the integration of a new clinical treatment into widespread public health practice.

CLUSTER RANDOMIZATION DESIGNS

- **Groups (clinics, communities) are randomized to treatment or control**
- **Examples:**
 - Community trials on fluoridization of water
 - Breast self examination programs in different clinic setting in USSR
 - Smoking cessation intervention trial in different school district in the state of Washington
- **Advantages**
 - Sometimes logistically more feasible
 - Avoid contamination
 - Allow mass intervention, thus “public health trial”
- **Disadvantages**
 - Effective sample size less than number of subjects
 - Many units must participate to overcome unit-to-unit variation, thus requires larger sample size
 - Need cluster sampling methods

سوالات کار گروهی

۱. دو کارآزمایی بالینی الف و ب برای ارزیابی یک دارو انجام شده است. در هر دو مطالعه، میزان مرگ بعد از درمان با داروی مورد مطالعه ۲۰٪ کمتر از گروه کنترل است. اما تنها یافته مطالعه الف با $P < 0.05$ از نظر آماری معنی دار است. محتمل ترین تفسیر کدام است؟
- الف) مطالعه «الف» از دوز بالاتر دارو استفاده کرده است.
- ب) مطالعه «الف» کمتر دچار اثر متغیرهای مخدوش کننده شده است.
- ج). مطالعه «الف» از روش تصادفی سازی استفاده کرده است
- د) مطالعه «الف» دارای حجم نمونه بیشتری از مطالعه «ب» است.

۲. مطالعات قبلی نشان داده اند که برای بیماران قلبی استفاده از قرص پلاویکس تأثیر بهتری در مقایسه با والفرین دارد. شواهد و تجارب موجود موید چنین نتیجه گیری نیستند و مطالعه کارآزمایی دقیق تری را می خواهند طراحی کنند. به نظر شما تأکید محققان در طراحی مطالعه نسبت به مطالعات قبلی باید بیشتر متوجه کدام عامل باشد؟

- الف) خطای نوع اول کوچک تر
- ب) خطای نوع دوم کوچک تر
- ج) اندازه تأثیر کوچک تر
- د) کور سازی

۳. برای کاهش شیوع کم خونی ناشی از فقر آهن در جامعه و امکان غنی سازی نان با آهن نیاز به یک مطالعه مقدماتی برای تعیین اثربخشی- سطح ایمنی و انجام پذیری این اقدام داریم. مناسب ترین مطالعه ای را که پیشنهاد می کنید کدام است؟

- الف- مقطعی مبتنی بر جامعه
- ب- کارآزمایی بالینی شاهددار
- ج- کارآزمایی در عرصه
- د- کارآزمایی در جامعه

مطالعه زیر فاز چندم یک کارآزمایی بالینی است؟ چرا؟

N Engl J Med. 2014 Aug 14;371(7):635-45.

✧ **Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults.**

BACKGROUND: As compared with a standard-dose vaccine, a high-dose, trivalent, inactivated influenza vaccine (IIV3-HD) improves antibody responses to influenza among adults 65 years of age or older. This study evaluated whether IIV3-HD also improves protection against laboratory-confirmed influenza illness.

METHODS: We conducted a phase ???, multicenter, randomized, double-blind, active-controlled trial to compare IIV3-HD (60 µg of hemagglutinin per strain) with standard-dose trivalent, inactivated influenza vaccine (IIV3-SD [15 µg of hemagglutinin per strain]) in adults 65 years of age or older. Assessments of relative efficacy, effectiveness, safety (serious adverse events), and immunogenicity (hemagglutination-inhibition [HAI] titers) were performed during the 2011-2012 (year 1) and the 2012-2013 (year 2) northern-hemisphere influenza seasons.

RESULTS: A total of 31,989 participants were enrolled from 126 research centers in the United States and Canada (15,991 were randomly assigned to receive IIV3-HD, and 15,998 to receive IIV3-SD). In the intention-to-treat analysis, 228 participants in the IIV3-HD group (1.4%) and 301 participants in the IIV3-SD group (1.9%) had laboratory-confirmed influenza caused by any viral type or subtype associated with a protocol-defined influenza-like illness (relative efficacy, 24.2%; 95% confidence interval [CI], 9.7 to 36.5). At least one serious adverse event during the safety surveillance period was reported by 1323 (8.3%) of the participants in the IIV3-HD group, as compared with 1442 (9.0%) of the participants in the IIV3-SD group (relative risk, 0.92; 95% CI, 0.85 to 0.99). After vaccination, HAI titers and seroprotection rates (the percentage of participants with HAI titers \geq 1:40) were significantly higher in the IIV3-HD group.

Conclusions: Among persons 65 years of age or older, IIV3-HD induced significantly higher antibody responses and provided better protection against laboratory-confirmed influenza illness than did IIV3-SD.

HTTPS://WWW.EQUATOR-NETWORK.ORG/

equator network - Google Search

CONSORT 2010 Statement: upda

Google Translate

IRCT | بیماران مبتلا کارآزمایی بالینی

+

equator-network.org/reporting-guidelines/consort/

Home

About us

Library

Toolkits

Courses & events

News

Blog


Librarian Network

Contact

Home > Library > Reporting guideline > CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials

Search for reporting guidelines

Use your browser's Back button to return to your search results



CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials

Reporting guideline provided for?
(i.e. exactly what the authors state in the paper)

Parallel group randomised trials

[CONSORT checklist \(Word\)](#)

[CONSORT flow diagram \(Word\)](#)


Full bibliographic reference

Schulz KF, Altman DG, Moher D, for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials.

This guideline was published simultaneously in 9 journals. You can read the guideline in any of these journals using the links below.

Ann Int Med. 2010;152(11):726-32. PMID: [20335313](#)

BMC Medicine. 2010;8:18. PMID: [20334633](#)



Reporting guidelines for main study types

Randomised trials	CONSORT	Extensions
Observational studies	STROBE	Extensions
Systematic reviews	PRISMA	Extensions
Study protocols	SPIRIT	PRISMA-P
Diagnostic/prognostic studies	STARD	TRIPOD
Case reports	CARE	Extensions
Clinical practice guidelines	AGREE	RIGHT
Qualitative research	SRQR	COREQ
Animal pre-clinical studies	ARRIVE	
Quality improvement studies	SQUIRE	Extensions
Economic evaluations	CHEERS	

Translations

Activate Windows

Go to Settings to activate Windows

Show all

CONSORT-2010-C....doc

CONSORT-2010-Fl....doc

10:18 ق.ط

۱۴۰۰/۰۵/۰۷

سلامت و پیروز باشید

تشکر از توجه شما ✕